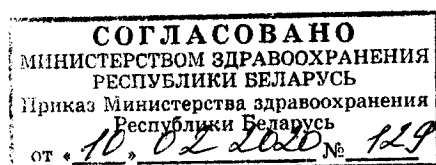


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства Розутатин

Торговое название: Розутатин

Международное непатентованное название: розувастатин (rosuvastatin)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые оболочкой

Состав: каждая таблетка содержит:

активное вещество: 10,0 мг розувастатина или 20,0 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция фосфат, кросповидон, магния стеарат, лактоза моногидрат;

состав оболочки: спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль (макрогол), титана диоксид (E171), тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), краситель кармуазин (азорубин) (E122), краситель голубой индиго (E132).

Описание: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: C10AA07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) - фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным органом-мишенью для снижения уровня холестерина (ХС) является печень.

Розувастатин увеличивает число рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП. Он также ингибирует синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в клетках печени, тем самым уменьшая общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает уровень холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает уровень аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект развивается в течение 1 недели после начала лечения, через 2 недели достигается 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный

терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при дальнейшем приеме препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии (вне зависимости от расы, пола или возраста), в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и наследственной формой семейной гиперхолестеринемии.

Согласно объединенным результатам исследований III фазы розувастатин оказывает клинический эффект при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией типов IIa и IIb (средний исходный уровень ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л). У 80% пациентов, получавших 10 мг розувастатина, были достигнуты целевые значения уровня ХС-ЛПНП, установленные Европейским обществом по исследованию атеросклероза (менее 3 ммоль/л).

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией прием розувастатина в дозах от 20 до 80 мг по схеме форсированного титрования доз показал положительное влияние на липидные параметры и на достижение цели терапии во всех принимаемых дозах. После титрования доз до 40 мг в сутки (12 недель терапии) содержание ХС-ЛПНП снизилось на 53%. У 33% пациентов были достигнуты целевые значения ХС-ЛПНП (менее 3 ммоль/л).

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией прием розувастатина в дозах от 20 до 40 мг по схеме форсированного титрования доз среднее снижение уровня ХС-ЛПНП составило 22%.

Розувастатин характеризуется аддитивным влиянием на уровень триглицеридов (снижение) при использовании в комбинации с фенофибратом и на уровень ХС-ЛПВП (повышение) при использовании в комбинации с никотиновой кислотой.

Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высокой степенью риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови (C_{\max}) достигается через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Распределение

Розувастатин в значительной степени захватывается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10% от принятой дозы). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в его метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, тогда как лактоновые метаболиты считаются клинически неактивными. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное - его метаболитами.

Выведение

Около 90% принятой дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин), остальная часть выводится с мочой. Около 5% розувастатина выводится с мочой в неизменённом виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы составляет 19 часов. $T_{1/2}$ не увеличивается по мере увеличения дозы препарата. Средняя геометрическая величина плазменного клиренса

составляет около 50 л/час (коэффициент вариации 21,7%). Аналогично другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, в поглощении розувастатина печенью участвует мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе препарата. Фармакокинетические параметры не изменяются при приеме препарата несколько раз в сутки.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Возраст и пол: пол и возраст не оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией была схожа с фармакокинетикой у взрослых добровольцев.

Расовая принадлежность: выявлено двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и C_{max} розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с европеоидами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.

Пациенты с нарушением функции почек: в ходе исследований у пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести, легкое и умеренное нарушение функции почек не оказывало влияния на концентрацию розувастатина или его метаболита N-десметила в плазме. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови была в 3 раза выше, а N-десметила - в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. У пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрация розувастатина в плазме была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции печени: в ходе исследований у пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличения экспозиции розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. Однако у 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$ в 2 раза по сравнению с пациентами с более низкими показателями по указанной шкале. Опыт применения препарата у пациентов с более выраженными нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствует.

Пациенты детского возраста: в 2-х фармакокинетических исследованиях розувастатина с участием детей с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией в возрасте 10-17 лет или 6-17 лет (всего 214 пациентов) показано, что экспозиция розувастатина у детей сопоставима с таковой или ниже, чем у взрослых пациентов.

Показания к применению

- первичная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 6 лет (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) как дополнение к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физическая нагрузка, снижение массы тела) оказываются недостаточно эффективными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 6 лет в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда такая терапия недостаточно эффективна.
- предотвращение выраженных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов старше 18 лет, состояние которых оценивается как высокий риск получить первичные сердечно-сосудистые осложнения, как дополнение к коррекции других факторов риска.

Способ применения и дозы

Препарат применяют строго по назначению врача!

Перед началом терапии Розуватином пациент должен начать соблюдать стандартную диету с пониженным содержанием холестерина, которой необходимо придерживаться на всем протяжении лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа, принимая во внимание современные общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Данная лекарственная форма не предназначена для стартовой терапии в режиме 5 мг один раз в сутки, для этой цели необходимо воспользоваться другим лекарственным средством, которое обеспечивает достижение необходимой разовой дозы.

Таблетки принимать внутрь, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Препарат может применяться в любое время суток независимо от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг один раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы необходимо учитывать исходный индивидуальный уровень холестерина и возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также потенциальный риск развития побочных эффектов.

При необходимости, доза препарата может быть увеличена через 4 недели после начала терапии. В связи с увеличением частоты развития побочных эффектов при приёме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата, максимальная доза розувастатина 40 мг может назначаться только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией, сопряженной с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приёме дозы 20 мг, и которые будут находиться под врачебным наблюдением. Рекомендуется тщательное наблюдение специалиста при повышении дозы препарата до 40 мг.

Применение у детей

Применение препарата у детей и подростков должно осуществляться только под контролем специалистов.

Дети и подростки от 6 до 17 лет

Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия

У детей и подростков с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг в день.

У детей в возрасте 6-9 лет с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией обычный диапазон доз составляет 5-10 мг в сутки перорально. Безопасность и эффективность доз, превышающих 10 мг в сутки, в данной группе не изучали.

У детей и подростков от 10 до 17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемый диапазон доз – 5-20 мг один раз в день. Безопасность и эффективность доз, превышающих 20 мг в сутки, в данной группе не изучали.

Титрование доз должно проводиться в соответствии с индивидуальной реакцией и переносимостью у педиатрических пациентов в соответствии с рекомендациями по педиатрическому лечению. Детям и подросткам следует назначить стандартную диету с пониженным содержанием холестерина до начала лечения розувастатином, эта диета должна быть продолжена во время лечения розувастатином.

Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия

У детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией рекомендуемая максимальная доза составляет 20 мг в день.

Рекомендуемая начальная доза от 5 до 10 мг один раз в день в зависимости от возраста, веса и предшествующего применения статинов. Титрование дозы до максимальной дозы 20 мг один раз в сутки следует проводить в соответствии с индивидуальной реакцией и

переносимостью у педиатрических пациентов в соответствии с рекомендациями по педиатрическому лечению. Детям и подросткам следует назначить стандартную диету с пониженным содержанием холестерина до начала лечения розувастатином, эта диета должна быть продолжена во время лечения розувастатином. У этой категории пациентов имеется ограниченный опыт применения доз выше 20 мг.

Дети в возрасте до 6 лет

Безопасность и эффективность применения препарата у детей младше 6 лет не изучалась. В связи с этим, препарат не рекомендуется использовать для лечения детей младше 6 лет.

Дозу 40 мг нельзя назначать детям и подросткам.

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг. Необходимость в других изменениях режима дозирования у данной группы пациентов отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек не требуется изменения режима дозирования. Для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин). У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) противопоказано применение препарата в любых дозах.

Пациенты с нарушениями функции печени

Повышения системной концентрации розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено. Однако повышение системной концентрации отмечено у пациентов, состояние которых оценивалось в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью. У таких пациентов необходимо провести оценку функции почек. Опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

Этнические группы

У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной экспозиции розувастатина. Рекомендуемая начальная доза препарата для данной группы пациентов составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

Генетический полиморфизм

Известны некоторые типы генетического полиморфизма, которые повышают экспозицию розувастатина. У пациентов с такими типами генетического полиморфизма рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

Пациенты с предрасположенностью к развитию миопатии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) повышается, когда розувастатин назначается совместно с лекарственными средствами, которые могут увеличить концентрацию в плазме розувастатина из-за взаимодействия с данными транспортными белками (например, циклоспорин и некоторые ингибиторы протеазы, включая комбинации ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»). При наличии возможности следует рассмотреть вопрос о назначении альтернативных лекарственных средств и, при необходимости, рассмотреть вопрос о временном прекращении приема розувастатина. В тех случаях, когда совместное назначение данных

лекарственных средств с розувастатином является необходимым, следует тщательно рассмотреть преимущества и риски сопутствующей терапии, а также изучить вопрос о коррекции дозы розувастатина.

Побочное действие

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит дозозависимый характер. Частота возникновения побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). На основании данных клинических исследований и постмаркетингового опыта применения зарегистрированы следующие побочные эффекты:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Нарушения со стороны обмена веществ: часто – сахарный диабет 2-го типа. Частота развития диабета зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², повышение уровня триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

Нарушения психики: частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; очень редко – полинейропатия, потеря памяти; частота неизвестна – периферическая нейропатия, нарушения сна (включая бессонницу и ночные кошмары).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – кашель, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор, тошнота, абдоминальная боль; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – повышение концентрации трансаминаз в сыворотке крови; очень редко – желтуха, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз; очень редко – артралгия; частота неизвестна – повреждения сухожилий, иногда осложненные разрывом, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения; частота неизвестна – отёки.

Аналогично другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, частота встречаемости нежелательных реакций, связанных с терапией розувастатином, характеризуется зависимостью от дозы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: У некоторых пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалась протеинурия. Протеинурию диагностировали при анализе мочи с помощью индикаторных полосок. В большинстве случаев, она имела канальцевое происхождение. Изменения содержания белка от «полного отсутствия» и «следов» до «++» или более наблюдались менее чем у 1% пациентов, получавших розувастатин в дозе 10 или 20 мг, а также ориентировочно у 3% пациентов, которые принимали препарат в дозе 40 мг. Минимальные изменения содержания белка в моче от «полного отсутствия» и «следов» до «+» были обнаружены у пациентов из группы терапии розувастатином в дозе 20 мг. Как правило, на фоне продолжающегося лечения протеинурия уменьшалась или исчезала самостоятельно. Обзор результатов клинических

исследований и постмаркетинговых данных не выявил причинной взаимосвязи между протеинурией и патологией почек (острой или прогрессирующей).

У некоторых пациентов, принимавших розувастатин, была обнаружена гематурия. Результаты клинических исследований свидетельствуют о её низкой распространенности.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Побочные эффекты со стороны скелетной мускулатуры (например, миалгия, миопатия (включая миозит), и, в редких случаях, рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без таковой) наблюдались у пациентов, которые получали розувастатин во всех дозировках, в основном в дозах, более 20 мг.

У некоторых пациентов, принимавших розувастатин, было обнаружено дозозависимое увеличение концентрации креатинкиназы. В большинстве случаев, это явление носило легкий, бессимптомный и преходящий характер. Если концентрация креатинкиназы превышает верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, то лечение розувастатином следует прекратить.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение концентрации печеночных трансаминаз. В большинстве случаев оно носило легкий, бессимптомный и преходящий характер.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: нарушения половой функции, в исключительных случаях – интерстициальное заболевание легких, особенно при длительной терапии.

Частота развития рабдомиолиза, выраженных нарушений функции почек и печени (в основном представленных увеличением концентрации трансаминаз) выше при применении препарата в дозе 40 мг.

Дети и подростки

В ходе клинических испытаний у детей и подростков, принимающих розувастатин в течение 52 недель, повышение концентрации креатинкиназы (> 10-ти кратного превышения верхней границы нормы), мышечные симптомы после тренировки или после увеличения физической активности наблюдались чаще, по сравнению с наблюдениями в ходе клинических испытаний у взрослых. В отношении других реакций, профиль безопасности розувастатина у детей и подростков подобен таковому у взрослых.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к розувастатину или к любому другому компоненту препарата;
- заболевания печени в активной фазе (в т.ч. стойкое увеличение активности трансаминаз в сыворотке крови, а также любое увеличение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- выраженное нарушение функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность, период лактации, у женщин детородного возраста при отсутствии адекватных методов контрацепции.

Препарат в суточной дозе 40 мг противопоказан пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии (рабдомиолиза). К таким факторам относятся:

- умеренное нарушение функции почек (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе мышечных заболеваний;

- наличие в анамнезе токсического действия на мускулатуру при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, при которых возможно увеличение концентрации розувастатина в плазме;
- принадлежность к монголоидной расе;
- одновременный прием фибратов.

Передозировка

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует контролировать функцию печени и концентрацию креатинкиназы в сыворотке. Эффективность гемодиализа маловероятна.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин является субстратом различных транспортных белков (включая OATP1B1 и BCRP). Одновременное назначение розувастатина с лекарственными средствами, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может привести к увеличению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина, показатели AUC розувастатина были приблизительно в 7 раз выше, чем при монотерапии препаратом у здоровых добровольцев. Розувастатин противопоказан пациентам, получающим сопутствующую терапию циклоспорином (см. раздел «Противопоказания»). Сопутствующее применение розувастатина и циклоспорина не сопровождалось изменениями концентрации циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы ВИЧ: При совместном назначении розувастатина с комбинациями атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир доза розувастатина не должна превышать 10 мг один раз сутки.

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеаз может привести к значительному повышению концентрации розувастатина. В фармакокинетическом исследовании по одновременному применению 10 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеаз (300 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев выявлено приблизительно трехкратное и семикратное увеличение AUC и C_{max} розувастатина, соответственно. Сопутствующее применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеаз возможно после принятия решения об изменении режима дозирования в соответствии с ожидаемым увеличением экспозиции розувастатина.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: сопутствующее применение гемфиброзила и розувастатина сопровождалось двукратным увеличением C_{max} и AUC розувастатина.

Согласно результатам специальных исследований лекарственного взаимодействия, фармакокинетически значимое взаимодействие с фенофибратом маловероятно, однако фармакодинамическое взаимодействие возможно. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сутки) увеличивают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они по отдельности могут вызывать миопатию. Противопоказано назначение дозы 40 мг при сопутствующем применении фибратов. При сопутствующей терапии фибратами начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг. *Эзетимиб:* одновременное применение 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба привело к 1,2-кратному повышению AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией. Не могут быть исключены фармакодинамические взаимодействия между розувастатином и эзетимибом, приводящие к развитию побочных реакций.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензии антацида, содержащей алюминия или магния гидроксид, приводят к снижению концентрации розувастатина в плазме примерно на 50 %. Этот эффект уменьшался при приеме антацидов через 2 часа после введения розувастатина. Клиническое значение данного взаимодействия не изучено.

Эритромицин: Совместное применение розувастатина и эритромицина приводило к снижению AUC и C_{\max} розувастатина на 20% и 30%, соответственно. Это может быть вызвано тем, что эритромицин усиливает перистальтику желудочно-кишечного тракта.

Ферменты группы цитохромов P450: розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является непрофильным субстратом для этих ферментов. Не выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28 % (клинически незначимо). Таким образом, лекарственное взаимодействие, связанное с метаболизмом препарата, опосредованным изоферментами системы цитохрома P450, маловероятно.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует изменения режима дозирования розувастатина (см. таблицу 1): следует изменить режим дозирования Розувастатина при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции (AUC) в 2 раза или более, то начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза розувастатина должна быть подобрана таким образом, чтобы ожидаемое значение AUC розувастатина не превысило таковое для суточной дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при приеме с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение AUC в 1,9 раза), с комбинацией ритонавир/атазанавир – 10 мг (увеличение AUC в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания значения), по опубликованным данным клинических испытаний

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75 мг - 200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	увеличение в 3,1 раза
Элбасвир 50 мг 1 раз в день/гразопревир 200 мг 1 раз в день	10 мг однократно	увеличение в 2,26 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел, нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	нет данных	увеличение в 1,4 раза

Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	* увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	* увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	уменьшение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	уменьшение на 47%

* Некоторые исследования лекарственных взаимодействий были выполнены с использованием различных дозировок розувастатина, в таблице указаны наиболее выраженные изменения AUC.

Антагонисты витамина К: как и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или повышение дозы розувастатина у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема или уменьшение дозы розувастатина может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов сопровождалось увеличением AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Увеличение концентрации этих гормонов в плазме крови необходимо учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные, характеризующие применение розувастатина на фоне гормонозаместительной терапии, отсутствуют, следовательно, нельзя исключить возникновение подобного эффекта. Однако данное сочетание препаратов широко используется в клинических испытаниях и удовлетворительно переносится женщинами.

Дигоксин: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидиевая кислота: лекарственные взаимодействия розувастатина и фузидиевой кислоты не изучались. Как и для других статинов в постмаркетинговом периоде сообщалось о побочных эффектах со стороны скелетно-мышечной системы, включая рабдомиолиз (в некоторых случаях со смертельным исходом), при одновременном применении розувастатина и фузидиевой кислоты. В связи с этим, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и фузидиевой кислоты. По возможности рекомендуется временно прекратить лечение розувастатином. При невозможности прекращения терапии розувастатином необходимо тщательное наблюдение за пациентом.

Меры предосторожности

Нарушение функции почек

Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, обнаруживалась с помощью индикаторных полосок у пациентов, принимавших высокие дозы розувастатина, в особенности 40 мг, в большинстве случаев она носила преходящий или интермиттирующий характер. Протеинурия не является предвестником развития острого или прогрессирования существующего заболевания почек. В постмаркетинговом периоде серьезные нарушения функции почек чаще наблюдались у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 40 мг. В рамках стандартного обследования пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг, необходимо проводить оценку функции почек.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

У пациентов, получавших розувастатин в любых дозах, в особенности в дозах более 20 мг, наблюдались побочные эффекты со стороны скелетной мускулатуры (миалгия, миопатия и, реже, рабдомиолиз). В очень редких случаях рабдомиолиз наблюдался у пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие этих препаратов и следует соблюдать осторожность при их совместном применении.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в постмаркетинговом периоде частота развития рабдомиолиза при применении розувастатина была выше у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 40 мг.

Определение концентрации креатинкиназы

Определение концентрации креатинкиназы не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других причин увеличения её концентрации, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. При исходно высокой концентрации креатинкиназы (> 5 раз выше верхней границы нормы) через 5-7 дней следует провести повторное исследование. Не следует начинать лечение, если повторное исследование подтверждает повышенную концентрацию креатинкиназы (> 5 раз выше верхней границы нормы).

Фузидиевая кислота

Таблетки Розутатина нельзя применять совместно с фузидиевой кислотой для системного применения или в течение 7 дней после отмены фузидиевой кислотой. У пациентов, которым необходимо лечение фузидиевой кислотой, следует отменить розувастатин на протяжении всего периода лечения. У пациентов, совместно получавших розувастатин и фузидиевую кислоту, сообщалось о развитии рабдомиолиза (в некоторых случаях со смертельным исходом). Пациенты должны быть информированы о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при развитии мышечной слабости, боли или чувствительности в мышцах.

Через 7 дней после введения последней дозы фузидиевой кислоты можно вновь начать лечение розувастатином.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное лечение фузидиевой кислотой, например, при тяжелых инфекциях, решение о необходимости совместного применения фузидиевой кислоты и розувастатина должно приниматься индивидуально, взвесив потенциальный риск терапии и возможную пользу при тщательном контроле состояния пациента.

До начала лечения

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- мышечные расстройства в анамнезе пациента или семейном анамнезе;
- наличие в анамнезе токсического действия на мускулатуру при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст старше 70 лет;
- ситуации, при которых возможно увеличение концентрации розувастатина в плазме;
- совместное применение с фибратами.

У таких пациентов необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии, и рекомендовано стационарное наблюдение на протяжении всего курса лечения. Если исходная концентрация креатинкиназы превышает 5-ти кратный нормальный уровень, то лечение начинать не следует.

Во время лечения

Следует проинформировать пациента о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определить концентрацию креатинкиназы. Терапия должна быть прекращена, если концентрация креатинкиназы превышает верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если концентрация креатинкиназы не превышает верхнюю границу нормы в 5 раз). Если симптомы исчезают, и концентрация креатинкиназы возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в наименьшей дозе при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный мониторинг концентрации креатинкиназы при отсутствии симптомов рабдомиолиза нецелесообразен.

Имеются редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротической миопатии, связанной с приемом статинов, включая розувастатин. Иммуноопосредованная некротическая миопатия характеризуется проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня креатинкиназы, которые сохраняются и после прекращения лечения статинами.

Сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеаз и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. При совместном применении розувастатина и фибратов или никотиновой кислоты следует учитывать соотношение риска развития побочных эффектов и возможной пользы от изменения уровня липидов. При сопутствующей терапии фибратами прием розувастатина в дозе 40 мг противопоказан.

Не рекомендуется принимать розувастатин в комбинации с фузидиевой кислотой. Сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов, получавших розувастатин одновременно с фузидиевой кислотой.

Розутатин не следует использовать для лечения пациентов с острыми, серьезными нарушениями, свидетельствующими о развитии миопатии или предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (например, сепсис, гипотензия, хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения, неконтролируемые судороги).

Нарушения со стороны печени

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Розутатин следует с особой осторожностью принимать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим в анамнезе заболевание печени. Рекомендуется проводить исследование функции печени перед началом лечения и через 3 месяца после начала лечения. Если концентрация трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, следует прекратить прием Розутатина или уменьшить принимаемую дозу препарата. Частота побочных эффектов со стороны печени (связанных, в основном, с увеличением концентрации трансаминаз в сыворотке крови), повышается при приеме препарата в дозе 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения Розутатином.

Расовая принадлежность

Исследования фармакокинетики показали увеличение экспозиции розувастатина у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеаз

Не рекомендуется совместное применение с ингибиторами протеаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат содержит лактозу, поэтому прием Розутатина противопоказан пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Интерстициальное заболевание легких

В исключительных случаях при использовании некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщалось об интерстициальных заболеваниях легких. Также могут наблюдаться одышка, сухой кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких терапию статинами следует отменить.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют, что статины как класс повышают уровень глюкозы, а у пациентов с высоким риском развития диабета могут вызвать такое повышение уровня сахара в крови, которое требует соответствующего лечения. Однако преимущества статинов в отношении снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний превышает небольшое увеличение риска развития диабета, поэтому не следует прекращать применение статинов. Есть основания для периодического мониторинга гликемии у пациентов из группы риска (глюкоза натощак 5,6 - 6,9 ммоль/л, индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, повышение уровня триглицеридов, гипертензия), согласно утвержденным рекомендациям.

В клиническом испытании *JUPITER* частота развития сахарного диабета в группе принимающих розувастатин составила 2,8%, в группе плацебо – 2,3%. У большинства пациентов уровень глюкозы в крови натощак составлял 5,6 – 6,9 ммоль/л.

Дети и подростки

Оценка линейного роста (высота), веса, индекс массы тела, и вторичных характеристик полового созревания по шкале Таннера у детей в возрасте от 6 до 17 лет, принимающих розувастатин, ограничивается периодом в 2 года. После 2 лет исследования не обнаружено влияние лечения розувастатином на рост, вес, индекс массы тела или половое созревание (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

В ходе клинических испытаний у детей и подростков, принимающих розувастатин в течение 52 недель, повышение концентрации креатинкиназы (> 10 -ти кратного превышения верхней границы нормы), мышечные симптомы после тренировки или после увеличения физической активности наблюдаются чаще по сравнению с наблюдениями в ходе клинических испытаний у взрослых (см. раздел «Побочное действие»).

Применение при беременности и в период кормления грудью

Розутатин противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные и адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от терапии препаратом у беременных. Исследования на животных дают лишь ограниченные данные по репродуктивной токсичности. При наступлении беременности у женщины, принимающей розувастатин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Розувастатин обнаружен в грудном молоке крыс. Данные о выделении розувастатина с грудным молоком у людей отсутствуют.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Исследования влияния розувастатина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако, учитывая фармакодинамические характеристики препарата, при управлении транспортными или другими механическими средствами следует соблюдать осторожность (во время лечения розувастатином может возникать головокружение).

Форма выпуска

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки трехслойной (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) или из пленки двухслойной бесцветной (ПВХ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Две контурные ячейковые упаковки №15 вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,

д. 5, корп.3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

Для сообщения о нежелательных реакциях на сайте производителя

<http://academpharm.by> представлена электронная форма обращения